

10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

2. Qualitative and quantitative Zusammensetzung

2.1 Allgemeine Beschreibung

Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchloridlösung.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sphäroide sind kugelförmige Aggregate aus *ex vivo* expandierten humanen autologen Chondrozyten und selbst synthetisierter extrazellulärer Matrix.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Applikator enthält eine bestimmte Anzahl von Sphäroiden entsprechend der Defektgröße (10 bis 70 Sphäroide/cm²), die behandelt werden soll.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension zur Implantation.

Weiß bis gelbliche Sphäroide aus Matrix-assoziierten autologen Chondrozyten in einer klaren, farblosen Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Reparatur symptomatischer Gelenkknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies (International-Cartilage-Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]-Grad III oder IV) mit Defektgrößen von bis zu 10 cm² bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geschlossener Epiphysenfuge in dem betroffenen Gelenk.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Spherox ist nur zur autologen Verwendung bestimmt. Es muss von einem Facharzt für orthopädische Chirurgie und in einer medizinischen Einrichtung angewendet werden.

Dosierung

10 bis 70 Sphäroide werden pro Quadratmeter Defekt appliziert.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten im Alter von über 50 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Kindern und Jugendlichen mit noch offener Epiphysenfuge in dem betroffenen Gelenk ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intraartikulären Anwendung.

Spherox wird den Patienten als intraartikuläre Implantation verabreicht.

Die Anwendung von Spherox ist ein zweistufiges Verfahren.

Im ersten Schritt wird eine Biopsie während eines chirurgischen Eingriffs (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie) durchgeführt. Während der Arthroskopie oder Arthrotomie sollte der Defekt und die Defektgröße so genau wie möglich bestimmt werden. Nach der Biopsie werden die Knorpelzellen an der Herstellungsstätte kultiviert bis sie Sphäroide formen, welche Spherox bilden. Der Prozess dauert ca. 6 bis 8 Wochen.

Im zweiten Schritt muss die Implantation während eines chirurgischen Eingriffs erfolgen (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie). Ein Debridement des Defektbereichs ist erforderlich. Die subchondrale Knochenplatte sollte nicht beschädigt werden. Die Sphäroide werden in einer Fertigspritze oder einem Applikator geliefert (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)). Die Sphäroide müssen gleichmäßig auf den Grund des Defekts aufgebracht werden und, falls erforderlich, mit Hilfe chirurgischer Instrumente über den gesamten Defektbereich verteilt werden. Die Sphäroide haften innerhalb von 20 Minuten selbst auf dem Grund des Defekts. Danach kann die chirurgische Wunde ohne zusätzliche Abdeckung des behandelten Bereichs (z. B. Periostlappen; Matrix) oder Fixierung der Sphäroide mit Fibrinkleber geschlossen werden. Für die Behandlung von Defektgrößen bis zu 10 cm² kommen einzelne sowie aneinandergrenzende Defekte (Gesamtfläche) in Betracht.

Patienten, die mit Spherox behandelt werden, müssen einem spezifischen Rehabilitationsprogramm unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Programm kann je nach Empfehlung des Arztes bis zu einem Jahr dauern.

Hinweise zur Zubereitung und Handhabung von Spherox, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk.
- Primäre (generalisierte) Osteoarthritis.
- Fortgeschrittene Arthritis im betroffenen Gelenk (größer Grad II gemäß Kellgren und Lawrence).
- Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder mit HIV-1/2.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es gelten die Anforderungen zur Rückverfolgbarkeit für zellbasierte Arzneimittel für neuartige Therapien. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sollten der Name des Produktes, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfallsdatum des Produktes aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Spherox ist ausschließlich für die autologe medizinische Anwendung bestimmt und sollte unter keinen Umständen einem anderen Patienten als dem Spender verabreicht werden. Spherox darf nicht verabreicht werden, wenn die Informationen auf den Produktetiketten und Versanddokumenten nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen. Die Bestellnummer (Chargennummer) auf der Primärverpackung sollte vor der Anwendung ebenfalls überprüft werden.

Allgemeines

Spherox darf nicht verwendet werden, wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist.

Die Anwendung von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten außerhalb des Kniegelenks wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten außerhalb der Femurkondyle und der Patella des Knies ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Patienten mit lokalen Entzündungen oder akuten sowie kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollten vorübergehend zurückgestellt werden, bis die Erholung von der Infektion nachgewiesen ist.

In den zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, falls sie Anzeichen chronischer Entzündungskrankheiten zeigten.

Gleichzeitig vorliegende Gelenkprobleme wie früh auftretende Arthritis, subchondrale Knochendefekte, Gelenkinstabilität, Verletzungen der Bänder oder des Meniskus, anormale Gewichtsverteilung im Gelenk, Varus- oder Valgusfehlstellung, Patellafehlstellung oder -instabilität und metabolische, entzündliche, immunologische oder neoplastische Erkrankungen des betroffenen Gelenks sind potenzielle erschwerende Faktoren. Unbehandelte Knochenödeme, die mit dem zu behandelnden Knorpeldefekt korrespondieren, können den Erfolg der Behandlung negativ beeinflussen. Wenn möglich, sollten begleitende Gelenkprobleme vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Spherox-Implantation behoben werden.

Zur Entscheidung über die Behandlung sich gegenüberliegender Defekte („Kissing Lesions“ größer als ICRS-Grad II) müssen der

Grad der Überlappung und die Position der Defekte im Gelenk in Betracht gezogen werden.

Postoperative Hämarthrose tritt vor allem bei Patienten mit einer Blutungsneigung oder bei mangelhafter chirurgischer Blutstillung auf. Die Blutgerinnung des Patienten ist vor dem chirurgischen Eingriff zu kontrollieren. Eine Thromboseprophylaxe ist gemäß den lokalen Leitlinien zu verabreichen.

Die Anwendung von Spherox bei übergewichtigen Patienten wird nicht empfohlen.

Rehabilitation

Nach der Implantation sollte der Patient einen angemessenen Rehabilitationsplan befolgen. Die Wiederaufnahme körperlicher Betätigung sollte gemäß den Empfehlungen des Arztes erfolgen. Eine zu frühe und zu starke Betätigung kann das Einheilen des Implantats und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von Spherox beeinträchtigen.

Die Einhaltung eines angemessenen Rehabilitationsprogramms nach der Implantation (insbesondere bei Patienten mit psychischen Störungen oder Abhängigkeit) ist erforderlich.

Fälle, in denen Spherox nicht geliefert werden kann

Falls die Herstellung der Sphäroide fehlgeschlagen ist oder falls die Freigabekriterien nicht erfüllt sind, z. B. aufgrund unzureichender Qualität des Biopsates, kann das Arzneimittel nicht geliefert werden. Der Arzt wird umgehend informiert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Lokal angewendete Antibiotika oder Desinfektionsmittel können potenziell toxisch für Gelenkknorpel sein und es wird nicht empfohlen, dass Spherox in direkten Kontakt mit diesen Substanzen kommt.

In den zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, wenn Sie unter Behandlung mit Kortikosteroiden standen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von autologen Chondrozyten oder Sphäroiden aus autologen Chondrozyten während der Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor.

Da Spherox angewendet wird, um Knorpeldefekte des Gelenks zu reparieren und daher während eines chirurgischen Eingriffs implantiert wird, wird es nicht für die Anwendung bei schwangeren Frauen empfohlen.

Stillzeit

Da Spherox zur Reparatur von Knorpeldefekten des Gelenks verwendet wird und daher während eines chirurgischen Eingriffs implantiert wird, wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Fertilität

Zu möglichen Auswirkungen einer Behandlung mit Spherox auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff (d.h. die Biopsie oder die Implantation von Spherox) hat maßgeblich Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Rehabilitationsphase können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund eingeschränkter Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Daher sollten die Patienten ihren behandelnden Arzt konsultieren und dessen Empfehlungen streng befolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es liegen Informationen zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien und einer nicht-interventionellen Studie an Jugendlichen sowie aus der Post-Marketing-Beobachtung vor. Während der Behandlung mit Spherox kann es zu Nebenwirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Implantation) oder in Zusammenhang mit Spherox auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Spherox in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen werden nachstehend in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die mit Spherox in Zusammenhang stehen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Cellulitis Osteomyelitis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Knochenmarködem Gelenkerguss Arthralgie Gelenkschwellung
	Gelegentlich	Chondromalazie Gelenkgeräusche Blockade des Gelenks Synovialzysten Chondropathie Synovitis freie Gelenkkörper
	Selten	Osteochondrose Osteonekrose Osteophytenbildung infektiöse Arthritis
	Unbekannt	Arthrofibrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen
	Gelegentlich	Gangstörungen

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Hypertrophie Transplantatverlust
	Selten	Delamination des Implantats Infektion an der Implantatstelle Entzündung des infrapartellaren Fettkörpers

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Delamination des Implantats

Delamination des Implantats bezeichnet die teilweise oder vollständige Ablösung des gebildeten Gewebes vom subchondralen Knochen und dem umliegenden Knorpel. Eine vollständige Delamination des Implantats ist eine schwere Komplikation, die von Schmerzen begleitet sein kann. Risikofaktoren sind insbesondere die fehlende Behandlung von Begleiterkrankungen wie beispielsweise Gelenkinstabilität oder die Nichteinhaltung des Rehabilitationsprogrammes.

Hypertrophie

Während der Behandlung mit Spherox kann eine symptomatische Transplantathypertrophie auftreten, die Schmerzen verursachen kann.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen:

Die folgenden mit dem chirurgischen Eingriff in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der klinischen Studien und/oder spontaner Berichte gemeldet:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (unbekannt)
- SOC Gefäßerkrankungen: Lymphödem (gelegentlich), Thrombophlebitis (selten), tiefe Venenthrombose (gelegentlich), Hämatom (selten)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie (gelegentlich)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Schmerzen des Narbengewebes (gelegentlich)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen: Gelenkerguss (häufig), Arthralgie (häufig), Gelenkschwellung (häufig), Tendinitis (gelegentlich), Muskelschwäche (gelegentlich), patellofemorales Schmerzsyndrom (gelegentlich), Osteonekrose (selten), Synovitis (gelegentlich), freie Gelenkkörper (gelegentlich)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen (häufig), Gangstörung (gelegentlich), Unwohlsein (sehr selten)
- SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Bänderdehnung (gelegentlich), Komplikationen im Zusammenhang mit dem Nahtmaterial (selten), Wunddehiszenz (selten)

Die gemeldeten Produkt- und OP-bezogenen Nebenwirkungen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend.

Jugendliche

Im Allgemeinen waren die aufgetretenen Nebenwirkungen in jugendlichen Patienten in ihrer Häufigkeit und Art denen in erwachsenen Patienten ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Fällen, in denen die empfohlene Dosis deutlich überschritten wurde (bis zu 170 Sphäroide/cm² in einer Prüfarzt-initiierten Prüfung mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten), wurden keine negativen Auswirkungen beobachtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Medikamente gegen Störungen des Muskel-Skelett-Systems, ATC-Code: M09AX02

Wirkmechanismus

Die autologe Chondrozyten-Implantation (ACI) basiert auf der Entnahme patienteneigener Chondrozyten aus gesundem Knorpel, um diese nach *in vitro*-Vermehrung in den Knorpeldefekt zu implantieren. Spherrox wird in Form dreidimensionaler Sphäroide kultiviert und implantiert.

Klinische Wirksamkeit

Seit 2004 steht Spherrox auf der Basis namentlich erfasster Patienten für die Behandlung von Knorpeldefekten zur Verfügung, die als Grad 3 oder 4 nach Outerbridge oder als Grad III oder IV gemäß ICRS-Kriterien (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000) eingestuft wurden. Hauptsächlich wurden Patienten mit Knorpeldefekten im Knie behandelt.

Spherrox wurde in einer prospektiven, randomisierten, unkontrollierten, offenen, multizentrischen, klinischen Phase II-Studie, an der 75 Patienten mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS-Grad III oder IV) im Knie mit einer Defektgröße von 4 bis 10 cm² teilnahmen, untersucht. 25 Patienten wurden mit 10 bis 30 Sphäroiden/cm² Defekt, 25 mit 40 bis 70 Sphäroiden/cm² Defekt und 25 mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm² Defekt behandelt. Die Intention-to-Treat (ITT)-Population umfasste 73 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 34 Jahre (Spanne: 19 bis 48 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,2. In allen drei Dosierungsgruppen konnte im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung eine signifikante Verbesserung ($\alpha < 0,05$) des KOOS (Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Score) nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten beobachtet werden. Für „alle Dosierungsgruppen“ stieg der mittlere Gesamt-KOOS im ersten Jahr nach der Behandlung von $57,0 \pm 15,2$ auf $73,4 \pm 17,3$ auf einer Skala von 0 (schlechtestes Ergebnis) bis 100 (bestes Ergebnis) und stieg weiter leicht und erreichte $74,6 \pm 17,6$ nach 18 Monaten, $73,8 \pm 18,4$ nach zwei Jahren, $77,0 \pm 17,8$ nach drei Jahren, $77,1 \pm 18,6$ nach vier Jahren und $76,9 \pm 19,3$ zur Abschlussuntersuchung nach 5 Jahren. Die Veränderungen innerhalb jeder Dosierungsgruppe waren ähnlicher Größenordnung, und die drei (paarweisen) Analysen zwischen den Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Weitere Patienten-Scores, z. B. das International Knee Documentation Committee (IKDC; subjektive Beurteilung des Knies) und der Lysholm-Score, zeigten nach 12, 24, 36, 48 und

60 Monaten ebenfalls eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Wert vor der Behandlung.

Die Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Bilder (MRT) ausgewertet gemäß dem Magnetic-Resonance-Observation-of-Cartilage-Repair-Tissue-Score (MOCART) (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis), zeigten eine Verbesserung innerhalb der ersten 60 Monate von 59,8 bei Visite 2 (3 Monate nach der Behandlung) bis zu 75,0 Punkten in der Gruppe der Patienten, die mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm² Defekt behandelt wurden, sowie von 64,5 bei Visite 2 bis zu 76,4 Punkten in der Dosierungsgruppe von 10 bis 30 Sphäroiden/cm² Defekt und von 64,7 bei Visite 2 bis zu 73,6 Punkten in der Dosierungsgruppe von 40 bis 70 Sphäroiden/cm² Defekt.

Darüber hinaus wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Phase III-Studie durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Knorpeldefekten (1 bis weniger als 4 cm²) an der Femurkondyle des Kniegelenks mit Spherrox mit der Behandlung mittels Mikrofrakturierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu vergleichen. Zulassungsrelevante Wirksamkeitsdaten basierten auf einer Zwischenanalyse 12 Monate nach der Behandlung. Zusätzliche statistische Beurteilungen fanden 24, 36, 48 und 60 Monate nach der Behandlung statt.

Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Größe, Demographie und Krankheits hintergrund ausgewogen. Die Analysepopulation umfasste 102 Patienten (41 Frauen, 61 Männer) im Durchschnittsalter von 37 Jahren (Spanne von 18 bis 49 Jahren) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,8. Die Defektgrößen reichten von 0,5 bis 4 cm². ICRS-Grade waren überwiegend IVa, gefolgt von IIIb und IIIa (56, 22 bzw. 10 Patienten). Bei keinem der Patienten war weniger als ein Jahr vor dem Screening eine Vorbehandlung der Läsion mit Mikrofrakturierung durchgeführt worden.

Die Beurteilung des „Gesamt-KOOS“ für die ITT-Population zeigte, dass beide Behandlungen im Vergleich zur Baseline (Tag vor der Arthroskopie) statistisch signifikante Verbesserungen ergaben. Für die mit Spherrox behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS (Skala von 0 bis 100 \pm SD) von $56,6 \pm 15,4$ bei Studienbeginn auf $81,5 \pm 17,3$ bei der Visite nach 24 Monaten. Für Patienten, die mit Mikrofrakturierung behandelt wurden, erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS von $51,7 \pm 16,5$ auf $72,6 \pm 19,5$ nach 24 Monaten ($p < 0,0001$ für beide Behandlungsgruppen). Die Vergleichsanalyse zwischen den Gruppen ergab, dass die Behandlung mit Spherrox der Mikrofrakturierung nicht unterlegen war (Δ von 6,1 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,4 bei der Beurteilung nach 24 Monaten).

Die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen waren gleichbleibend. Bei der Visite nach 60 Monaten lag der Gesamt-KOOS nach der Behandlung mit Spherrox bei $84,5 \pm 16,1$ verglichen mit $75,4 \pm 19,6$ nach Mikrofrakturierung.

Bei den Untersuchungen 3, 12, 18, 24 bis 60 Monate nach der Behandlung zeigten die MOCART-Gesamtscores keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

IKDC-Teilscores sowie Ergebnisse des IKDC-Current-Health-Assessment-Formblatts und des modifizierten Lysholm-Scores zeigten ebenfalls allgemeine Verbesserungen gegenüber der Baseline in beiden Behandlungsgruppen mit numerisch leicht besseren Resultaten in der Spherrox-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Jugendliche

Spherox wurde in einer nicht-interventionellen, offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie an 60 jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis < 18 Jahren mit geschlossener Epiphysenfuge mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS Grad 3 oder 4) im Knie mit einer Defektgröße von 0,75 – 12,00 cm² untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 16,5 Jahre (Bereich 15 bis 17 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 23,9. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (SD), definiert als das durch den behandelnden Arzt dokumentierte Intervall zwischen dem Datum der Implantation und dem Datum der Nachuntersuchung, betrug 48,4 (19,5) Monate. Der durchschnittliche Gesamt-KOOS (SD) betrug für die Jugendlichen bei der Nachbeobachtung 75,5 (18,2). Die MRT-Ergebnisse, entsprechend dem MOCART-Scoring-System (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis), betrugen bei der Nachbeobachtung im Durchschnitt (SD) 74,9 (18,5) und lagen im Bereich zwischen einem Minimum von 30 und einem Maximum von 100.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der Beschaffenheit und der beabsichtigten klinischen Verwendung von Spherox sind konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ex vivo hergestellte Sphäroide wurden Mäusen (subkutane Implantation von Knorpelimplantaten mit humanen Sphäroiden) oder Minischweinen (autologe Sphäroide, implantiert in Knorpeldefekte) implantiert. Es wurden keine Anzeichen für Entzündungen, Synovitis, Infektionen, Abstoßung, Hypertrophie oder Immuntoxizität, Tumorigenität oder Biodistribution beobachtet.

Eine nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführte Untersuchung der Biodistribution und Tumorigenität in NSG-Mäusen ergab keinerlei Anzeichen für eine Biodistribution und/oder Abwanderung von implantierten humanen Sphäroiden. Es wurde kein Verdacht auf eine potenzielle Tumorigenität oder eine erhöhte Prävalenz von Tumoren aufgrund der implantierten Sphäroide beobachtet. In einer Studie an Schafen wurde ebenfalls keine Biodistribution nach der Injektion von Sphäroiden in das Kniegelenk beobachtet.

Dies deutet darauf hin, dass keine Risiken für die Verwendung von Sphäroiden bei Menschen bestehen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Temperaturen zwischen 1 °C und 10 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht bestrahlen.

Die äußere Verpackung vor der Anwendung nicht öffnen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Die Sphäroide werden in einem Applikator oder in einer Fertigspritze als Primärverpackungseinheit geliefert.

Der Applikator (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)) ist in ein steriles Röhrchen verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Ein Röhrchen kann maximal zwei co.fix 150 enthalten. Der Katheter des Applikators besteht aus thermoplastischem Polyurethan, der Verschlussstopfen auf der einen Seite aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und einem Silikonstopfen auf der anderen Seite. Der Applikator wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (sterile Injektionspritze).

Die Fertigspritze besteht aus einem Luer-Lock, einem Dichtungsring und einer Abdeckkappe. Sie ist in ein steriles Röhrchen mit einem Schraubverschluss verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Alle Teile der Fertigspritze bestehen aus Polypropylen, der Dichtungsring aus Isopren. Silikonöl dient als Schmiermittel. Die Fertigspritze wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (Verweilkanüle oder Filter-Vorbau).

Packungsgröße

Die Anzahl der gelieferten Primärverpackungseinheiten richtet sich nach der Art der Primärverpackungseinheit und der Anzahl der Sphäroide, die für die spezifische Defektgröße erforderlich sind (10 bis 70 Sphäroide/cm²).

Ein Applikator hat eine maximale Kapazität von 60 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 200 Mikroliter isotonischer Natriumchloridlösung.

Eine Fertigspritze hat eine maximale Kapazität von 100 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 1 000 Mikroliter isotonischer Natriumchloridlösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels zu treffen sind:

Wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist, darf Spherox nicht angewendet werden.

Verbleibende Sphäroide dürfen nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Spherox in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell infektiöser Abfall gemäß den örtlichen Richtlinien zum Umgang mit Material menschlichen Ursprungs behandelt und entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Deutschland

8. Zulassungsnummer(n)

EU/1/17/1181/001
EU/1/17/1181/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2017
Datum der letzten Verlängerung: 29. April 2022

10. Stand der Information

01.2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.